NOV 16 '82
LIBRARY

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur Kenntnis der Wirkung

des

Metanicotin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Herrmann Ringhardtz,

approb. Arzt aus Bochum.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur Kenntnis der Wirkung

des

Metanicotin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Herrmann Ringhardtz,

approb. Arzt aus Bochum.

Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 27.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt

19. VI. 95. **Quincke,** z. Z. Decan.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

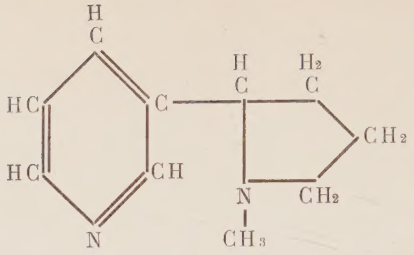
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0197

Nachdem 1828 aus dem Taback das Nicotin und bald darauf aus dem gefleckten Schierling das Coniin dargestellt worden war, erkannte man, dass die beiden Pflanzenbasen sich von der grossen Zahl der übrigen bis dahin bekannt gewordenen Alkaloide wesentlich darin unterscheiden, dass beide sauerstofffrei und im reinen Zustand farblose und unzersetzt flüchtige Flüssigkeiten sind. Zahlreiche chemische Untersuchungen deckten dann im Laufe der Jahre nähere Beziehungen der beiden Stoffe zu dem Pyridin auf: das Coniin wurde als ein Derivat der α-Reihe, das Nicotin als ein solches der β-Reihe erkannt.

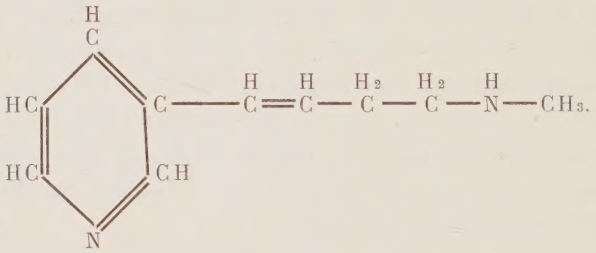
Nachdem Ladenburg 1886 das Coniin synthetisch dargestellt hatte, blieb kein Zweifel mehr, dass es als α-Propyl-piperidin anzusehen sei. Nicht so glücklich war man bisher bei den Untersuchungen mit Nicotin; mit Rücksicht auf bestimmte Umwandlungsproducte hat man es mehrfach zu den sog. Di-pyridinderivaten in Beziehungen gebracht, aber doch wieder erkannt, dass es mit den künstlich dargestellten Körpern dieser Gruppe nicht übereinstimmt; ich glaube deshalb auf die Untersuchungen nicht näher eingehen zu müssen.

Eine wesentlich andere Anschauung hat vor einiger Zeit A. Pinner bezüglich der Constitution des Nicotin vertreten, indem er in diesem einen Pyridinkern annimmt, dessen Vorhandensein in dem Nicotin wohl als sicher feststehend angenommen werden muss, und ihn verknüpft mit dem Pyrrolidinring. Pinner hat weiter verschiedene Derivate des Nicotin dargestellt und gestützt auf deren genaue Untersuchung für das Nicotin folgende Constitutionsformel aufgestellt:



das heisst das Nicotin: $C_{10}H_{14}N_2$ ist ein am Stickstoff methyliertes β-Pyridyl-pyrrolidin.

Mit Benzoylchlorid behandelt liefert das Nicotin ein sogenanntes Benzoyl-Nicotin, bei dessen Untersuchung Pinner fand, dass es nur indirect vom Nicotin abstammt; aus ihm konnte eine Base erhalten werden, die Pinner Metanicotin genannt hat, ein Methyl-β-Pyridyl-δ-butylenamin:



Das Metanicotin unterscheidet sich, wie man beim Vergleich der beiden Constitutionsformeln leicht sieht, von dem Nicotin nicht in der prozentischen Zusammensetzung, wohl aber darin, dass der Pyrrolidinring des Nicotin, unter Eintritt einer Doppelbindung zwischen zwei C-Atome, geöffnet worden ist.

Nachdem das Nicotin als ein ungemein stark wirkendes Gift erkannt worden war, das bei bestimmten Tierarten sehr charakteristische Wirkungen hervortreten lässt, musste man es für sehr erwünscht erachten, dass auch das Metanicotin an dem Tiere geprüft werde, um darüber Aufklärung zu schaffen, ob und in welcher Weise sich pharmakologisch die Änderung der Constitution bemerklich mache. Zu solchen Untersuchungen stellte Herr Professor Dr. Pinner bereitwilligst eine Probe des von ihm dargestellten chemisch reinen Metanicotin zur Verfügung. Als ich Herrn Professor Dr. Falck um ein Thema zu einer Doktorarbeit bat, schlug er mir vor, mit ihm Versuche über die Wirkung des

Metanicotin auszuführen und so zu einer Entscheidung der oben angedeuteten Frage beizutragen.

Zu den Versuchen wurde eine genau abgewogene Menge des stark alkalischen Metanicotin mit ganz verdünnter Salzsäure fast neutralisiert und die Lösung auf ein bestimmtes Volumen verdünnt. Diese Lösungen wurden meist den zu den Versuchen bestimmten Tieren unter die Haut eingespritzt.

1. Versuche an Fröschen.

Um die Wirkungsart des Metanicotin auf den Kaltblüter kennen zu lernen, wurde eine kleine Zahl unversehrter überwinterter Land- und Wasserfrösche mit wechselnden Mengen der Lösung vergiftet. Die wichtigsten Ergebnisse wurden in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
				A. Esculenten.
1	32	38,63	1206,9	Schwäche, Krampf nach 25 m, Tetanus, Lähmung.
2	31,5	34,6	1096,5	» » » 44 m, » »
3	47	50	1063,4	» » » 24 m, » »
4	28	27,95	998,3	» » » 45½ m, » »
5	33	26,4	800,9	» » » 56 m, » »
6	29	14,23	490,6	» » Lähmung.
7	30	6,1	203,3	» » »
8	26	2,54	97,74	» Erholung.
				B. Temporarien.
9	33	39,6	1201,3	Schwäche, Krampf nach 48 m, Tetanus, Lähmung.
10	31	34,1	1098,5	» » » 23 m, » »
11	27,5	27,4	998,1	» » » 44½ m, » »
12	32	25,4	794,1	» » Lähmung.
13	28	14,2	508,3	» » »
14	29	6,1	210,3	» » »
15	27	2,5	94,1	Geringe Zeichen der Schwäche.

Um genauer, als dies durch den Inhalt der Tabelle geschieht, die Wirkung des Giftes anschaulich zu machen, werden hier einige Protokolle auszugsweise mitgeteilt.

2. Versuch.

31,5 g schwere Esculenta.

5h 0m: Einspritzung 34,561 mg Metanicotin.
1½m: 20 Atmungen in 15 Sec.
6m: Äussere Reize veranlassen das Tier nicht zum Sprung. Kopf in die Höhe gerichtet. Hinterbeine vom Rumpf abgezogen, bleiben so liegen.
26m: Auf Reiz krampfiges Ausstrecken der Hinterbeine.
38m: Der Versuch mit gleichem Erfolg öfters wiederholt.
44m: Tetanus des Hinterkörpers. Kopf dauernd stark in die Höhe gerichtet.
48m: Spontane starke tetanische Streckungen der Hinterteile.
6h 45m: Auf Reize noch immer schwache tetanische Streckung.

Am andern Tage:

9h 0m: Liegt völlig erschlafft, reactionslos. Ischiadicus nicht mehr erregbar. Oberschenkelmuskel direct gereizt: 17 R A: Zuckung, 17½ R A: O.

4. Versuch.

28 g schwere Esculenta.

9h 39½m: Einspritzung von 27,95375 mg Metanicotin.
41m: 5 Atmungen in 10 Sec., unregelmässig.
42m: Die beiden Fersen werden stärker über den Rücken hochgezogen.
46m: Äusserer Reiz veranlasst nicht zum Sprung. Die Hinterbeine können nur schwer vom Körper abgezogen werden, bleiben dann kurze Zeit so liegen und werden dann nach und nach angezogen.
10h 5m: Atmung nicht mehr zu bemerken. Sitzt mit hochgerichtetem Kopfe im allgemeinen ruhig da.
22m: Das Tier fällt infolge krampfiger Streckungen auf den Rücken.
25m: Tetanische Streckung, die in der nächsten Zeit mehrfach eintritt.
11h 5m: Auf Reize tetanische Streckungen, jedoch nur von kurzer Dauer und schnell in völlige Erschlaffung übergehend.
53m: Liegt völlig erschlafft und reactionslos.

6h 30m: Herz schlägt 14 mal in einer Minute. Rechter Ischiadicus freigelegt: 31½ R A: Zuckung, 32 R A: O.

Den nächsten Morgen:

9h 0m: Herz steht diastolisch still. Ischiadicus: 22 R A: Zuckung, 23 R A: O.

7. Versuch.

30 g schwere Esculenta.

10h 18m: Einspritzung von 6,099 mg Metanicotin.

19½m: 8 Atmungen in 10 Sec.

28m: Springt nur auf stärkeren Reiz.

11h 7m: Auf Reiz noch immer Sprung.

53m: Springt nicht mehr auf Reiz.

1h 30m: Auf Reiz tetanische Streckungen.

6h 15m: Status idem.

Am andern Morgen:

9h 0m: Völlig reactionslos. Herz steht systolisch still. Rechter Ischiadicus: 24½ R A: Zuckung, 25 R A: O. Oberschenkelmuskel direct gereizt: 15 R A: Zuckung, 15½ R A: O.

11. Versuch.

27,5 g schwere Temporaria.

9h 17m: Einspritzung von 27,4455 mg Metanicotin.

19m: 6 Atmungen in 10 Sec.

22m: Sitzt atemlos in eigentümlicher Haltung: Kopf nach oben gerichtet, die beiden Fersen ziemlich hoch über dem Hinterkörper in die Höhe gezogen.

26m: Kann nicht mehr springen. Die Hinterbeine vom Körper abgezogen bleiben einige Zeit liegen. Arme über der Brust gekreuzt.

36m: Liegt im allgemeinen regungslos, hin und wieder schwache Bewegung des Körpers.

51½m: Tetanischer Krampf.

56m: Stärkere tetanische Streckungen, die in der nächsten Stunde durch Reize öfters ausgelöst werden.

11h 53m: Hinterbeine noch immer etwas steif. Auf starke Reize des Vorderkörpers starke Zuckungen der Beine.

1h 30m: Liegt reactionslos schlaff. Beobachtung eingestellt.

Um den Vergleich mit der Wirkung des Nicotin anstellen zu können, erscheint es angebracht, hier zusammenfassend die bei unseren Tieren beobachteten Erscheinungen zu schildern. Kleinste Mengen des Giftes wirken in der Weise auf das Tier ein, dass es nur schwer zum Sprunge veranlasst werden kann. Etwas grössere Gaben lassen die Zeichen der Schwäche schon deutlicher hervortreten, bewirken aber fast gleichzeitig in der Haltung der Tiere eine auffallende Änderung: Die Tiere sitzen meist mit stark nach oben gerichtetem Kopfe unbeweglich da; sieht man genau zu, so bemerkt man, dass die Hinterbeine fast ruckweise stärker und stärker an den Körper derart herangezogen werden, dass die Enden der Unterschenkel sich in der Mittellinie des Rückens mehr und mehr nähern und über einander geschlagen werden. Die Arme sind über der Brust gekreuzt. Werden in diesem Stadium die Beine von dem Körper abgezogen, was nicht sehr leicht ausführbar, so werden sie sofort wieder nach dem Nachlass der Kraft in die vorhergehende Stellung zurückgebracht. Nach einiger Zeit bleiben aber die Beine von dem Körper ab liegen und werden erst später herangezogen; doch auch dies geschieht nicht immer. Die Tiere liegen schlaff da. Auf den Rücken gelegt, bemerkt man, dass die Arme längere Zeit, in jede beliebige Stellung gebracht, steif in dieser verharren.

Ist die Gabe gross genug gewesen, dann treten an dem sonst lang gestreckt liegenden Tiere jetzt krampfige Bewegungen hervor, Streckungen, die mehrfach dem Opisthotonus entsprachen, auch wie der Strychnintetanus wiederholt spontan, resp. nach Reizen hervortraten. Dann aber macht die krampfige Erscheinung der Lähmung Platz: Die Tiere liegen völlig regungs- und reactionslos da. Der Herzschlag ist zunächst noch durch die Brustwand wahrnehmbar, später ergiebt die Öffnung der Brust starke Verlangsamung und schliesslich Stillstand, meist in stark contrahiertem Zustande, während die Nerven und auch die Muskeln direct gereizt sich noch erregbar erwiesen.

Vergleicht man das vorstehend Mitgeteilte mit den zahlreichen Angaben, die in der Litteratur über die Nicotinwirkung gemacht worden sind, dann kommt man mehr und mehr zu der Überzeugung, dass die Wirkung des Metanicotin mit der Wirkung seiner Muttersubstanz qualitativ übereinstimmt. Ganz besonders tritt dieses gleiche Verhalten hervor bezüglich der typischen Körper-

haltung des nicotinisierten Frosches, wie sie schon 1848 von Falck geschildert worden ist, sowie der Katalepsie der Vorderarme, auf die zuerst von Anrep 1879 besonders aufmerksam gemacht hat. Auch die erwähnten Krämpfe und flimmernden Zuckungen in der Beinmuskulatur sind mehrfach bei Nicotin vergifteten Fröschen beobachtet worden.

Wie oben bereits erwähnt, trat bei der grossen Zahl der Frösche von einer bestimmten Gabe an ein tetanusähnlicher Krampf auf, tetanische Streckungen der Hinterbeine, die grosse Ähnlichkeit mit der entsprechenden Wirkung des Strychnin hatten. Mit Rücksicht hierauf erschien es angezeigt, einige Versuche auszuführen, um über die Stelle Aufklärung zu erhalten, auf die das Metanicotin einwirkt.

16. Versuch.

31,5 g schwere Esculenta.

4h 15½m: Einspritzung von 34,561 mg Metanicotin, d. h. 1097,16 mg für 1000 g.
21m: Ist nicht mehr zum Sprung zu bewegen. Vorderarme in Betstellung, Kopf hoch gestreckt.
43m: Tetanische Streckung der Hinterbeine.
45m: Auf Reiz tetanische Streckung.
46m: Tetanus.
47m: Durchschneidung der Medulla.
48m: Spontan tetanische Streckung.
51m: Tetanische Streckung.
52m: Auf Reiz die Hinterbeine tetanisch starr. — In der nächsten Zeit konnte dies noch mehrfach nachgewiesen werden.

Man erkennt aus dieser Beobachtung, mit der eine zweite vollkommen übereinstimmte, dass das Metanicotin ähnlich wie das Strychnin tetanisch wirkt, durch Einwirkung auf das Rückenmark.

Einwirkung auf die Herzthätigkeit.

Schmiedeberg hat vor längerer Zeit nachgewiesen, dass das Nicotin in ganz bestimmter charakteristischer Weise die Herzthätigkeit des Frosches beeinflusst. Unmittelbar nach der Injection einer kleinen Menge Nicotin nimmt die Zahl der Herzschläge ab und es kommt alsdann zu einem kurz dauernden diastolischen

Stillstand, worauf von neuem Pulsationen eintreten, deren Zahl bald die vor der Injection des Giftes beobachtete erreicht. Es schien wünschenswert, zu prüfen, ob auch dem Metanicotin diese eigentümliche, aber flüchtige, erregende Wirkung des Nicotin auf die Vagusendigungen zukommt. Es wurden zu diesem Zweck 9 Versuche an Temporarien und Esculenten ausgeführt, denen vor der Vergiftung das Herz freigelegt worden war. Über das, was wir sahen, giebt folgendes Protokoll Aufschluss.

18. Versuch.

30 g schwere Esculenta.

Zeit.	Herzpulse in je 15 Secunden.				Herzpulse in einer Minute.
10h 45m	11	10	10	10	41
47m	10	10	10	10	40
48m	10	10	10	10	40
49m	10	10	10	11	41
50m	10	10	10	10	40
51m	Einspritzung von 36,594 mg Metanicotin.				
51m	10	10	7	4	31
52m	3	6	6	8	23
53m	7	8	8	9	32
54m	9	9	9	10	37
55m	10	9	8	9	36
56m	9	8	8	8	33
57m	9	8	8	9	34
58m	8	9	8	9	34
59m	8	9	8	9	34
11h —m	8	9	8	9	34
	Beobachtung eingestellt.				

Wir sehen aus diesem Protokoll, dass auch das Metanicotin, ähnlich wie das Nicotin, sehr bald nach der Vergiftung starke Pulsverlangsamung und kurzen diastolischen Stillstand bedingt, auf den dann wieder lebhafte Pulsationen folgen. Bei verschiedenen unserer Tiere wurde die Zahl der vor der Vergiftung festgestellten Pulsationen ähnlich wie in dem mitgeteilten Versuchsprotokoll nicht wieder ganz völlig erreicht, bei anderen Tieren aber war das der Fall und konnte weiter festgestellt werden, dass nach der Vergiftung vereinzelt sogar eine geringe Beschleunigung von 41

auf 43, von 38 auf 41, von 45 auf 50, von 41 auf 50, von 29 auf 38, von 38 auf 51 sich einstellte und einige Zeit andauerte. Später nahm die Schlagfolge des Herzens langsam ab. Wurde zu einem bestimmten Termin alsdann Muscarin appliciert, so konnte folgendes beobachtet werden:

20. Versuch.

43 g schwere Esculenta.

9h 25m: Einspritzung von 17,2805 mg Metanicotin.

Zeit.	Herzpulse in je 15 Sekunden.	Herzpulse in einer Minute.
9h 39m	10 10 10 9	39
40m	auf das Herz eine Spur Muscarin.	
40m	10 9 10 9	38
41m	10 8 7 6	31
42m	6 4 4 4	18
43m	4 3 3 2	12
44m	3 2 0 0	5
45m	0 0 0 0	0
46m	auf mechanischen Reiz eine Contraction.	
47m	0 0 0 0	
48m	0 0 0 0	

Atropin beseitigt jetzt die Muscarinwirkung schnell.

Die hier mitgeteilten Protokollauszüge lassen keinen Zweifel darüber bestehen, dass das Metanicotin genau in derselben Weise die Herzthätigkeit des Frosches beeinflusst wie das Nicotin.

2. Versuche an Säugetieren.

Zwei junge Hunde erhalten kleine Mengen Metanicotin unter die Haut eingespritzt.

28. Versuch.

Weiblicher, 1050 g schwerer Hund.

5h 25¼m: Einspritzung von 10,165 mg Metanicotin.
25¾m: Das Tier liegt auf der Seite.
26m: 6 Atmungen in 5 Secunden. Speichelfluss, Nasenfluss.
27m: Krampf der Musculatur des Kopfes.
28¼m: Trismus. Kopf und Vorderbeine tetanisch steif. Hinter-

körper schlaff. — Diese Krampfaffectionen wiederholen sich in der nächsten Zeit mehrfach.

5h 30¼m: Nachlass der Krämpfe. Gleich darauf 5 Atmungen in 5 Sec.

32¾m: 7 Atmungen in 5 Sec. Dann wieder schwacher Krampf des Vorderkörpers.

38m: 9 Atmungen in 5 Sec. Erholt sich wieder.

Auch 3 Kaninchen wurden benutzt, um die Wirkung des Metanicotin kennen zu lernen.

29. Versuch.

Weibliches, 560 g schweres Kaninchen.

5h 25m: Einspritzung von 51,33 mg Metanicotin.

26m: 13 Atmungen in 5 Secunden. Pupillen ziemlich eng.

26½m: Zittern der Schwanzmuskulatur, dann allgemeine klonische Krämpfe und Kaukrampf.

27m: Starker Thränenfluss. Pupillen sehr eng. Atmung verlangsamt.

27½m: 7 Atmungen in 15 Secunden. Speichelfluss beginnt.

29¼m: 12 Atmungen in 5 Secunden. Liegt langgestreckt. Krampfige Bewegungen. Schwimmbewegungen der Vorderbeine.

31m: 26 Atmungen in 15 Secunden. Hinterbeine krampfig steif nach hinten gestreckt. Vorderbeine führen Schwimmbewegungen aus. Pupillen verengt. Ähnliche Erscheinungen traten in der nächsten Zeit noch mehrfach hervor.

40½m: Krampfpause. Das Tier liegt jetzt auf Bauch, Brust und Kopf gestützt. — In der nächsten Zeit wurden noch mehrfache krampfige Affectionen beobachtet. Das Tier erholte sich wieder.

32. Versuch.

Weibliches, 1610 g schweres Kaninchen.

4h 6m: In den linken Conjunctivalsack werden 2 Tropfen = 20 mg Metanicotin gebracht. — Pupillardurchmesser 5 : 6 mm.

11m: Pupillardurchmesser 2 : 3 mm. Cornea empfindlich.

15m: 2½ : 3½. Pupille rechts 6 : 7½.

22m: 4½ : 5.

41m: 5 : 5. Beobachtung eingestellt.

Vergleicht man das, was wir an den Säugetieren feststellen konnten, mit den in der Litteratur niedergelegten Angaben über die Wirkung des Nicotin, dann kommt man zu der Überzeugung, dass beide Gifte im grossen und ganzen in der gleichen Weise einwirken; die Hypersecretionen, die klonischen Krämpfe, die mit tonischen wechseln, die beobachtete Myose, all das wurde auch oft genug während des Verlaufes der Nicotinwirkung beobachtet.

3. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
33	275,5	16,26	59,03	Atembeschleunigung, Lähmung, Krampf, Tod nach $4^1/_2$ m.
34	312	13,72	43,98	» » » Tod nach $16^1/_2$ m.
35	306	11,47	37,47	» » » Tod nach 20 m.
36	376	13,38	35,55	» » » Erbrechen nach 4 m, 3mal in $3^1/_4$ m.
37	341	11,47	33,62	» Lähmung, Krampf, Erbrechen nach $4^1/_4$ m, 3mal in $7^1/_4$ m.
38	330	10,45	31,66	» Lähmung, Krampf, Erbrechen nach 6 m, 5mal in 24 m.
39	353	10,67	30,24	» Lähmung, Erbrechen nach $4^3/_4$ m, 3mal in $6^1/_4$ m.
40	390	9,15	23,46	» » Erbrechen nach 6 m, 7mal in 16 m.
41	306	6,1	19,93	» » Erbrechen nach 12 m.
42	400	6,1	15,25	» » Erbrechen nach $3^1/_2$ m, 11mal in $18^3/_4$ m.
43	353	3,56	10,08	» Schwäche, Erbrechen nach $5^1/_2$ m, 5mal in $7^1/_2$ m.
44	348	1,52	4,38	» » Erbrechen nach $3^1/_2$ m, 4mal in $5^1/_2$ m.
45	430	1,78	4,14	» » Erbrechen nach $4^1/_4$ m.
46	332	1,32	3,98	» »
47	388	1,47	3,8	
48	356	1,12	3,14	»
49	291	0,86	2,97	»
50	339	0,97	2,85	Keine Wirkung.
51	384	1,02	2,65	
52	340	0,71	2,1	» »

Auch hier teile ich zunächst einige Versuchsprotokolle im Auszuge mit.

34. Versuch.

312 g schwere Taube.

9h 51m: Einspritzung von 13,723 mg Metanicotin. Gleich darauf 5 Atmungen in 5 Secunden.

51¾m: 11 Atmungen in 5 Secunden,

52½m: laut hörbar mit Bewegung des ganzen Körpers. Tier liegt auf der Brust.

53½m: 10 Atmungen in 5 Secunden.

55m: Beide Beine krampfig steif nach hinten gestreckt.

10h 0m: 7 Atmungen in 5 Secunden. Fliegt sehr gut, kann sich aber nicht hinsetzen, weil die Beine krampfig steif nach hinten gestreckt sind.

5m: 2 Atmungen in 5 Secunden.

6½m: 5 » » 10 » Zum Teil mit Flügelschlagen. Kopf nach dem Nacken gebogen.

7m: Inspiration mit krampfigen Bewegungen des Körpers.

7½m: Pupillen weit. Tod. Totenstarre sofort ausgebildet. Beine, Kopf und Hals verharren in derselben Haltung, wie kurz vor dem Tode.

10m: Rechtes Herz schlägt noch.

35. Versuch.

306 g schwere Taube.

11h 10m: Einspritzung von 11,466 mg Metanicotin. — Kurz vorher 8 Atmungen in 5 Secunden.

10¼m: 7 Atmungen in 5 Secunden.

10½m: 17 » » 5 »

10¾m: 23 » » 5 »

11¼m: 21 » » 5 » mit Schnabelöffnen und Bewegung des ganzen Körpers. Kopf hängt herab.

12½m: Beine krampfig nach hinten gestreckt.

13¼m: 14 Atmungen in 5 Secunden.

15m: Im Schnabel grössere Mengen Speichel.

18½m: 7 Atmungen in 5 Secunden.

23½m: 4 » » 5 » , sehr erschwert.

25m: 6 » » 15 » mit stärkeren Körperbewegungen.

11h 26¾m: Inspiration von starken krampfigen Bewegungen begleitet.

27¾m: 7 Atmungen in 15 Secunden unter schwachen Körperbewegungen.

29m: 7 Atmungen in 15 Secunden, sehr oberflächlich mit stärkeren krampfigen Bewegungen.

29½m: Lebhaftes Schwirren der Schwanzmuskulatur.

30m: Ruhe. Pupillen werden weit. Tod. Totenstarre sofort ausgebildet.

38. Versuch.

330 g schwere Taube.

11h 50m: Einspritzung von 10,447 mg Metanicotin. — Kurz vorher 5 Atmungen in 5 Secunden.

51¼m: 11 Atmungen in 5 Secunden, laut hörbar.

53½m: 6 Atmungen in 5 Secunden mit starker Bewegung des Körpers und Öffnung des Schnabels. Beine nach hinten gestreckt; liegt auf der Brust.

56m: Erbrechen.

58½m: Erhebt sich wieder. Das rechte Bein nach vorn gerichtet. Das linke krampfig nach hinten gestreckt. Linker Flügel ausgebreitet und aufgestützt.

59¼m: Erbrechen.

12h 9m: 5 Atmungen in 5 Secunden. Beine noch immer krampfig nach hinten.

12m: Nimmt sitzende Stellung ein.

13m, 14m, 20m: Jedesmal Erbrechen.

28m: 9 Atmungen in 10 Secunden; erholt sich wieder.

42. Versuch.

400 g schwere Taube.

10h 28½m: Einspritzung von 6,099 mg Metanicotin. — Gleich darauf 7 Atmungen in 5 Secunden.

28¾m: 8 Atmungen in 5 Secunden.

29m: 10 » » 5 » Kopf hängt herab.

29¼m: 12 » » 5 »

29½m: 14 » » 5 »

10h 29¾m: 15 Atmungen in 5 Secunden.
30m: 15 » » 5 » , kann nicht stehen.
30½m: 14 Atmungen, liegt mit Kopf und Hals auf. Hinterkörper und Schwanz in die Höhe gerichtet. Atmung sehr erschwert mit Bewegung des ganzen Körpers.
32m: 13 Atmungen in 10 Secunden. Erhebt sich zum Erbrechen, bleibt dann stehen.
32½m: Erbrechen unter Flügelschlagen.
33½m:
34¼m:
35m:
37m:
38m: } Jedesmal Erbrechen.
40m:
45m:
50m:
50¾m:
57m: 8 Atmungen in 10 Secunden. Erholt sich wieder.

Es erscheint zweckmässig, an dieser Stelle zusammenhängend zu schildern, welche Erscheinungen durch steigende Gaben des Giftes bei unseren Tieren hervorgerufen wurden. Kleinste, eben noch wirksame Gaben des Giftes brachten bald nach der Application eine ziemlich erhebliche Beschleunigung der Atmungszahl, sowie Zeichen der Schwäche (schlaffes Herabhängen des Kopfes, unsicheres Stehen, Einnahme der sitzenden Stellung). — Eine geringe Steigerung der Gabe fügte dann zu diesen Erscheinungen den typischen Brechanfall hinzu, der, wie aus den Bemerkungen der Tabelle ersichtlich, bei verschiedenen Versuchen vielfach sogar beobachtet werden konnte. Inzwischen hat die Wirkung des Metanicotin auch noch derart eine Steigerung erlitten, dass die Tiere zeitweilig auf Hals und Kopf gelagert und unfähig waren, zu dem Brechact sich aufzurichten. Erst eine erhebliche Vergrösserung der Giftmenge fügte krampfige Affectionen dem Symptomencomplex zu. Die krampfigen Bewegungen wurden ganz besonders stark an dem Hinterteil des Körpers, an den Beinen wahrgenommen, die krampfig steif nach hinten gestreckt, somit dem Willen des Tieres entzogen waren, während die Brust- und Flügelmuskulatur noch regelrecht zum Fluge gebraucht werden konnte.

Mit Benutzung der Tötungsgabe traten zu diesem sogenannten Beinkrampf, wie aus den mitgeteilten Protokollen des 34. und 35. Versuches ersichtlich, noch andere krampfige Bewegungen des Körpers hinzu, hauptsächlich gegen Ende der Vergiftung; meist konnte nachgewiesen werden, dass die krampfigen Bewegungen, Flügelschlagen, Zuckungen des Schwanzes, gleichzeitig erfolgten mit den sehr verlangsamten und erschwerten Inspirationen. — Dem Tode ging meist ein etwas stärkerer Krampf kurz vorher. Auffallend war der ungemein rasche Eintritt der Totenstarre.

Vergleichen wir das hier Mitgeteilte mit dem, was uns über die Einwirkung des Nicotin auf die Taube von anderen Experimentatoren angegeben wird, so finden wir, dass beide Gifte in gleichem Masse durch kleinste Gaben nur Atembeschleunigung hervorrufen, dass dann zu den Zeichen der Schwäche, sowie zu dem Erbrechen der Beinkrampf sich hinzugesellt und dass schliesslich dem Leben des Tieres durch Stillstand der Atmung ein Ende gesetzt wird. Im hiesigen Institut ist vor längerer Zeit unter Benutzung des von Merck in Darmstadt bezogenen Nicotintartrat eine Untersuchungsreihe an Tauben ausgeführt, über die J. Meyer 1891 berichtete. Um den quantitativen Vergleich zwischen Nicotin und Metanicotin durchzuführen, stelle ich die früher festgestellten Gaben mit den jetzt beobachteten in Procenten der minimal letalen Gabe hier zusammen:

Tabelle 3.

	Nicotin.	Metanicotin.
Tod	100	100
Krampf	60	84,5
Erbrechen	13,4	11,0
Atembeschleunigung .	7,5	7,9

Vergleichen wir die hier eingetragenen Zahlenpaare, so finden wir, dass zwei dieser, die für Erbrechen und Atembeschleunigung festgestellten, sehr gut unter einander übereinstimmen, während die Krampfdosen stärker von einander abweichen. Es hat den Anschein, als ob das Nicotin leichter, das heisst, durch eine geringere relative Gabe als das Metanicotin zum Hervortreten des Krampfes Anlass giebt.

Zum Schlusse sollen auch noch die für die beiden Gifte festgestellten minimal letalen Gaben mit einander verglichen werden. Bei der früher ausgeführten Versuchsreihe wurde gefunden, dass 4,58 mg Nicotin genügen, um für 1000 g Körpergewicht der Taube subcutan beigebracht, das Tier in ca. 12—13½ Min. zu töten. Wir fanden jetzt, dass man von dem Metanicotin entsprechend 37,4705 mg beibringen muss, und dass alsdann der Tod 20 Min. später erfolgt. Beide Werte in Vergleich gestellt, ergeben, dass **das Nicotin 8,18 mal so stark wirkt, als das Metanicotin.**

Zwei Versuche wurden von uns noch ausgeführt, um die Einwirkung des Metanicotin auf das Auge der Taube festzustellen.

53. Versuch.

350 g schwere Taube.

4h 54m:	Pupillendurchmesser des rechten Auges	2½ : 3 mm. — Ein Tropfen einer 5%igen Lösung von Metanicotin wird aufgeträufelt.
58m:	Pupillendurchmesser	1½ : 2 mm.
59m:	»	1 : 1½ mm.
5h 0m:	»	¾ : 1¼ mm.
1½m:	»	¾ : 1¼ mm.
3m:	»	1 : 1½ mm.
13½m:	»	2 : 2½ mm.
22m:	»	2½ : 3 mm.
37½m:	»	2½ : 3¼ mm, wird auf Lichtreiz enger.
48m:	»	2¾ : 3¼ mm.

Beobachtung eingestellt.

Vergleicht man vorstehende Beobachtung mit den Angaben, die Hans Meyer vor einiger Zeit über die Wirkung des Nicotin auf die Vogeliris gemacht hat, so bemerkt man auch hier wieder die vollkommene Übereinstimmung in der Wirkung beider Gifte.

Überblicken wir all das von uns Festgestellte, so können wir das Hauptergebnis unserer Versuche dahin aussprechen, dass **das Metanicotin qualitativ genau so wirkt, wie seine**

Muttersubstanz, dass es aber quantitativ ganz erheblich hinter der Wirkung des Nicotin zurücksteht.

Zum Schlusse erfülle ich gern die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck für die Überlassung des Themas, sowie für die gütige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Karl Julius Hermann Max Wilhelm Ringhardtz, evangelischer Confession, wurde geboren am 24. April 1870 zu Bochum, als Sohn des Stadtbaumeisters Wilhelm Ringhardtz. Meine wissenschaftliche Vorbildung erhielt ich auf dem Gymnasium zu Essen an der Ruhr und Heiligenstadt (Eichsfeld). Auf letzterer Anstalt erhielt ich Ostern 1890 das Zeugnis der Reife. Dem Studium der Medizin mich widmend, besuchte ich zwei Semester die Universität Berlin, darauf zwei Semester die Universität Kiel, woselbst ich am 28. Februar 1892 das tentamen Physicum bestand. In der Folge studierte ich auf den Universitäten München, Leipzig, Kiel. An letzterer Universität bestand ich am 28. Januar 1895 die ärztliche Staatsprüfung und am 2. Februar das Examen rigorosum. Meiner Dienstpflicht mit der Waffe genügte ich in meinem ersten Semester beim 3. Garde-Grenadier-Regiment »Königin Elisabeth.« Zur Zeit diene ich als einjährig-freiwilliger Arzt bei der Kaiserlich deutschen Marine in Kiel.